

(Translation of Citation 4)

Patent Public Disclosure No. 56422/87

Laid open on March 12, 1987

Patent Application No. 195621/85

Filing Date: September 4, 1985

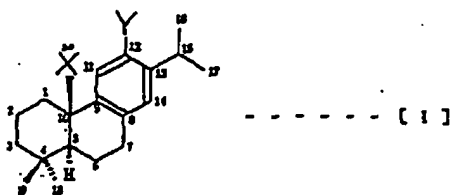
Applicant: Mitsubishi Kasei Kogyo Kabushiki Kaisha Tokyo, Japan

Title of Invention

An anti-bacterial agent

Claim:

(1) An anti-bacterial agent comprising as an active agent diterpene of the formula:



wherein X is carboxyl, formyl, hydroxymethyl, acyloxymethyl or alkyl; Y is hydroxymethyl or acyloxy; with the provisos that when X is carboxyl, Y is acyloxy and that when X is formyl, hydroxymehtyl, acyloxymethyl or alkyl, Y is hydroxy.

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 昭62-56422

⑤ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

④ 公開 昭和62年(1987)3月12日

A 61 K 31/05
 31/11
 31/215
 // C 07 C 39/17
 47/36
 69/013
 69/017

ADZ

7330-4C
 7330-4C
 7330-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑬ 発明の名称 抗菌剤

⑪ 特 願 昭60-195621

⑫ 出 願 昭60(1985)9月4日

⑭ 発 明 者 西 野 親 生 町田市南大谷字11号916番地の2 株式会社三菱化成生命
 科学研究所内

⑭ 発 明 者 小 林 孝 次 町田市南大谷字11号916番地の2 株式会社三菱化成生命
 科学研究所内

⑮ 出 願 人 三菱化成工業株式会社 東京都千代田区丸の内2丁目5番2号

⑯ 代 理 人 弁理士 長谷川 一 外1名

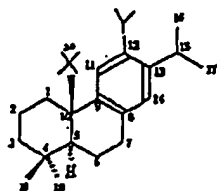
明 細 書

1 発明の名称

抗 菌 剤

2 特許請求の範囲

(1) 次式〔1〕



(式中Xはカルボキシル基、ホルミル基、ヒドロキシメチル基、アシロキシメチル基又はアルキル基を示し、Yはヒドロキシル基又はアシロキシ基を示し、かつXがカルボキシル基のときYはアシロキシ基を示し、またXがホルミル基、ヒドロキシメチル基、アシロキシメチル基又はアルキル基のときYはヒドロキシル基を示す。)

で表わされるジテルペンを有効成分とする抗菌剤。

3 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は抗菌剤に関する。

(発明の構成)

本発明者等は、種々の植物中に含まれる生理活性物質を探索し、それらの薬効を検討中のところ、さきにヒノキ科の植物であるシノブヒバに含まれるビシフェリン酸及びそのアルキル誘導体が抗菌作用を示すことを知った。本発明は上記の知見に基づいて更に研究を行なった結果達成されたものである。

本発明を詳細に説明するに、本発明の有効成分であるジテルペンとしては、前示〔1〕式におけるXがカルボキシル基、ホルミル基、ヒドロキシメチル基、アシロキシメチル基又はアルキル基であり、一方、Yがヒドロキシル基又はアシロキシ基であり、かつ、Xがカルボキシル基のときはYはアシロキシ基を示し、またXがホルミル基、ヒドロキシメチル基、アシロキシメチル基又はアルキル基のときはYはヒドロキシル基を示す、種々のジテルペン化合物を挙げるができる。これ

らの化合物は、次のようにして製造される。

例えば、前記〔1〕式におけるXがカルボキシル基でありYがアシロキシ基である化合物（化合物1〜4）は、Xがカルボキシル基でありYがヒドロキシ基であるビスフェリン酸を、例えば無水酢酸、無水プロピオン酸、無水酪酸、無水吉草酸のような無水脂肪族カルボン酸でアシル化することにより製造される。

また、〔1〕式におけるXがヒドロキシメチル基で、Yがヒドロキシ基の化合物（化合物5）は、Xがメトキシカルボニル基で、Yがヒドロキシ基であるメチルビスフェレート、リチウムアルミニウムハイドライドのような還元剤で還元することにより得られる。

また、〔1〕式におけるXがホルミル基で、Yがヒドロキシ基の化合物（化合物6）は、上記化合物5をジョーンズ（Jones）試薬で酸化して製造される。

また、〔1〕式において、Xがアシロキシメチル基で、Yがヒドロキシ基の化合物（化合物7

〜9）は、前記メチルビスフェレートにシヒドロピランを反応させてヒドロキシ基をテトラヒドロピラニル基で保護した後、還元してメトキシカルボニル基をヒドロキシメチル基に変え、次いで例えば無水酢酸、無水プロピオン酸、無水酪酸のような無水脂肪族カルボン酸でアシル化してヒドロキシメチル基をアシロキシメチル基に変えた後、テトラヒドロピラニル基を加水分解することによって製造される。

また、〔1〕式において、Xがメチル基で、Yがヒドロキシ基の化合物（化合物10）は、前記化合物6に無水ヒドラジンを反応させた後、苛性カリで還元することによって得られる。

更に〔1〕式において、Xがエチル基、プロピル基、ブチル基のようなメチル基以外のアルキル基で、Yがヒドロキシ基の化合物（化合物11〜13）は、前記化合物6のヒドロキシ基をテトラヒドロピラニル基で保護した後、アルキルトリフェニルホスホニウムプロマイド又はイオダイド（アルキルイオダイドとトリフェニルホスフィン

から得られる）と反応【ビティツヒ（Vittig）反応】させ、得られた縮合物のテトラヒドロピラニル基を除去した後、接触還元（Pd-（触媒使用）することによって製造される。

（発明の効果）

前記〔1〕式で示されるジテルペンは後記実施例に示すように黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）、枯草菌（*Bacillus subtilis*）等各種のグラム陽性菌及び変形菌（*Proteus vulgaris*）等のグラム陰性菌に対して優れた活性阻害作用を示し、これら細菌の抑制剤として有用である。

本発明の抗菌剤を使用する場合、経口投与又は非経口投与され、投与量は患者の年齢、健康状態、体重等により決定される。一般的に有効成分の一日投与量は、0.5〜50mg/kg体重、通常1〜30mg/kg体重であり、1回あるいはそれ以上投与される。

経口投与する場合は錠剤、カプセル剤、粉剤、液剤等の形態で、また非経口投与の場合は固体又は懸濁液等の凝固した液状の形態で用いられる。

これらの形態の場合、固体又は液体の毒性のない担体が組成に含まれる。

固体担体の例としては通常のゼラチンタイプのカプセルが用いられる。また有効成分を助剤と共に又は単独で、錠剤化、粉末包被される。これらのカプセル、錠剤、粉末は一般的に5〜95%、好ましくは25〜90%重量の有効成分を含む。即ち、これらの投与形式では5〜500mg、好ましくは25〜250mgの有効成分を含有するのがよい。液状担体としては水あるいは石油、ピーナツ油、大豆油、ミネラル油、ゴマ油等の動植物起源の、または合成の油等が用いられる。

また、一般に生理食塩水、デキストロース又は類似のシロ糖溶液、エチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等のグリコール類が液状担体として好ましく、特に生理食塩水を用いた注射液の場合には、通常0.5〜20%、好ましくは1〜10%重量の有効成分を含むようにする。経口投与の液剤の場合、0.5〜10%重量の有効成分を含む懸濁液又はシロップがよい。こ

の場合の担体としては、香料、シロップ、製剤学的ミセル等の水媒賦形剤を用いる。

(実施例)

以下本発明を実施例について更に詳細に説明する。

[抗菌性試験]

下記に示す、寒天平板希釈法(Agar dilution method)により本物質の抗菌活性を測定した。

即ち、試料化合物を5%のジメチルスルホキシド水溶液に懸濁させ、所定濃度とした試料溶液1 mlを滅菌シャーレ(9cm X 2cm)に塗り、これに予め120℃で15分間滅菌処理した感受性ディスク用培地(栄研化学社製)9 mlを加えて充分混合し平板固化した。

内径1mmの白金耳を用い予め調製した最小阻止濃度(minimum inhibitory concentration, MIC)測定用標準菌株を上述の平板上に、長さ2cm程度塗布して接種し、37℃で18～20時間培養した。試験菌の発育が完全に阻止された最小の試料溶液濃度をもってMIC値とした。

なお、試験菌はハートインフュージョンブイヨン培地(栄研化学社製)を用いて37℃、18～20時間培養し使用直前に生理活性食塩水で100倍に希釈したものを用いた。

上記の試験法により黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)[FAD 209 PJC-1, Terajima, MS 353]、枯草菌(*Bacillus subtilis*)[ATCC 6633]及び変形菌(*Proteus vulgaris*)[HX-19]等の試験菌に対する各試料化合物のMIC値を測定した結果はそれぞれ、次頁の表1及び表2の通りであった。



表 1

[*Staphylococcus aureus* に対する活性]

供試化合物			MIC 値($\mu\text{g/ml}$)		
	X	Y	FAD 209 PJC-1	Terajima	MS 353
化合物 1	COOH	OCOC ₂ H ₅	100	100	100
化合物 2	COOH	OCOC ₃ H ₇	100	100	100
化合物 3	COOH	OCOC ₃ H ₇	12.5	25	25
化合物 4	COOH	OCOC ₃ H ₇	< 1.6	3.1	3.1
化合物 5	CH ₂ OH	OH	25	12.5	25
化合物 6	CHO	OH	50	25	25
化合物 7	CH ₂ OCOC ₂ H ₅	OH	25	12.5	12.5
化合物 8	CH ₂ OCOC ₃ H ₇	OH	12.5	6.3	6.3
化合物 9	CH ₂ OCOC ₃ H ₇	OH	—	50	—
化合物 10	CH ₃	OH	25	12.5	12.5
化合物 11	C ₃ H ₇	OH	50	50	25
化合物 12	C ₃ H ₇	OH	12.5	12.5	12.5
化合物 13	C ₃ H ₇	OH	50	25	25

表 2

[*Bacillus subtilis* 及び *Proteus vulgaris* に対する活性]

供試化合物			MIC 値($\mu\text{g/ml}$)	
	X	Y	B. subtilis ATCC 6633	P. vulgaris HX-19
化合物 1	COOH	OCOC ₂ H ₅	50	50
化合物 2	COOH	OCOC ₃ H ₇	25	50
化合物 3	COOH	OCOC ₃ H ₇	25	25
化合物 4	COOH	OCOC ₃ H ₇	6.3	12.5
化合物 5	CH ₂ OH	OH	25	—
化合物 6	CHO	OH	25	—
化合物 7	CH ₂ OCOC ₂ H ₅	OH	25	—
化合物 8	CH ₂ OCOC ₃ H ₇	OH	—	—
化合物 9	CH ₂ OCOC ₃ H ₇	OH	—	—
化合物 10	CH ₃	OH	25	—
化合物 11	C ₃ H ₇	OH	50	—
化合物 12	C ₃ H ₇	OH	100	—
化合物 13	C ₃ H ₇	OH	50	—

参考のため、上記実施例に用いた化合物の製造法を以下に例示する。

[製造例]

化合物 4 の製造

32 mg のビスフェリン酸を 0.15 ml の無水ピリジンに溶かし 28 μ l の無水吉草酸を加えて室温で 4 時間放置した後、反応液を氷水中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を 5% 塩酸、5% 炭酸水素ナトリウム及び飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン:アセトン = 9:1) に付し 24 mg の化合物 4 を得た。

本化合物の比旋光度、 $^1\text{H-NMR}$ 及びマススペクトルは次の通りであった。

$$[\alpha]_D^{25}: +112.97^\circ (c = 1.195, \text{CHCl}_3).$$

$^1\text{H-NMR}$ $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$: 0.82 (3H, s), 0.94 (3H, t, J=7.7 Hz), 0.95 (3H, s), 1.15 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.17 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.54 (2H, t, J=7.7 Hz), 8.89 (1H, s), 6.99 (1H, s).

ルは次の通りであった。

$$[\alpha]_D^{25}: +64.70^\circ (c = 0.680, \text{CH}_3\text{OH}).$$

$^1\text{H-NMR}$ $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$: 0.89 (3H, s), 0.93 (3H, s), 1.20 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.21 (3H, d, J=7.0 Hz), 3.19 (1H, sep, J=7.0 Hz), 3.49 (1H, d, J=11.0 Hz), 3.97 (1H, d, J=11.0 Hz), 6.51 (br. s, OH), 6.69 (1H, s), 6.88 (1H, s).

MS m/z : 302 ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_2$, M^+ , 17), 271 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH}$, 100), 201 ($\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}$, 16), 189 ($\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}$, 37), 175 ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}$, 30).

化合物 6 の製造

35 mg の上記化合物 5 をアセトン 1 ml に溶解し 0°C でジューンズ試薬 2 滴を加えて数分間攪拌した。反応液を飽和食塩水中に注入し、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン:アセトン = 85:15) に付して 22 mg の化合物 6 を得た。

本化合物の比旋光度、 $^1\text{H-NMR}$ 及びマススペクトルは次の通りであった。

MS m/z : 400 ($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_2$, M^+ , 16 (相対強度 %)), 318 ($\text{M}^+ - \text{COC}_2\text{H}_5$, 100), 271 ($\text{M}^+ - \text{COC}_2\text{H}_5 - \text{COOH}$, 87), 201 ($\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}$, 0.5), 189 ($\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}$, 0.15), 175 ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}$, 0.11).

なお、本例で使用した無水吉草酸の代わりに、無水酢酸、無水プロピオン酸、無水酪酸を使用する外は全く同様に処理することにより、夫々化合物 1~3 が得られた。

化合物 5 の製造

アルゴン気流中で、無水エーテル 10 ml にリチウムアルミニウムハイドライド 127 mg を懸濁させ、これにメチルビスフェレート 276 mg の無水エーテル溶液 5 ml を 0°C で滴加した。室温で 20 時間攪拌した後、少量の水を加えて過剰の試薬を分解した。反応液をエーテル中に注入し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン:アセトン = 7:3) に付して、258 mg の化合物 5 を得た。

本化合物の比旋光度、 $^1\text{H-NMR}$ 及びマススペクトルは次の通りであった。

$$[\alpha]_D^{25}: +265.21^\circ (c = 0.920, \text{CH}_3\text{OH}).$$

$^1\text{H-NMR}$ $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$: 0.82 (3H, s), 1.00 (3H, s), 1.20 (3H, d, J=7.0 Hz), 3.16 (1H, sep, J=7.0 Hz), 6.16 (br. s, OH), 8.65 (1H, s), 8.90 (1H, s), 9.87 (1H, d, J=1.3 Hz).

MS m/z : 300 ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_2$, M^+ , 16), 271 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH}$, 100), 201 ($\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}$, 18), 189 ($\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}$, 45), 175 ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}$, 40).

化合物 7 の製造

メチルビスフェレート 180 mg の無水塩化メチレン溶液 5 ml に、ジヒドロピラン 200 mg 及びビリジニウム p-トルエンスルフォネート 13.6 mg を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液をエーテル中に注入し、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。

得られた残渣 225 mg を無水エーテル 3 ml に溶解した溶液を、アルゴン気流中、0°C でリチウムアルミニウムハイドライド 83 mg の無水エーテル懸濁液 5 ml 中に滴加し、室温で 13 時間攪拌

した。少量の水を加えて過剰の試薬を分解した後、反応液をエーテル中に注入して飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣を分取層クロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：アセトン＝75：25）に付して210 mgの化合物（[1]式において、Xがヒドロキシメチル基で、Yがテトラヒドロピラニルオキシ基の化合物）を得た。

上記に得た化合物 54 mgに、ビリジン 0.5 ml及び無水酢酸 0.5 mlを加え、室温で15時間放置した後、反応液を氷水中に注入し、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を5%塩酸、5%炭酸水素ナトリウム及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣 60 mgをエタノール 2 mlに溶解し、ビリジニウム *p*-トルエンスルフォネート 4 mgを加え、55℃で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得た残渣を分取層クロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：アセトン＝85：15）に付し、47 mgの化合物 7を得た。

更に210℃で3時間攪拌した。反応液を飽和食塩水中に注入し、*n*-ヘキサンで抽出し、*n*-ヘキサン層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を分取層クロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：アセトン＝9：1）に付して103 mgの化合物 10が得られた。

本化合物の比旋光度、¹H-NMR及びマススペクトルは次の通りであった。

$$[\alpha]_D^{25} : +84.00^\circ (c=0.500, CH_3OH)$$

¹H-NMR $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$: 0.91 (3H, s), 0.93 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.22 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.23 (3H, d, J=6.8 Hz), 3.11 (1H, sep, J=6.8 Hz), 4.70 (br. s, OH), 6.61 (1H, s), 6.82 (1H, s)。

MS *m/z*: 286 ($C_{20}H_{30}O$, M^+ , 80), 271 ($M^+ - CH_3$, 100), 201 ($C_{16}H_{19}O$, 43), 189 ($C_{15}H_{17}O$, 86), 175 ($C_{14}H_{15}O$, 86)。

化合物 12 の製造

84 mgのエチルトリフェニルホスホニウムプロマイドを1.5 mlの無水テトラヒドロフランに懸濁させ、アルゴン気流下、-25℃で*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液（1.6 M）を155 μ l加え

本化合物の比旋光度、¹H-NMR及びマススペクトルは次の通りであった。

$$[\alpha]_D^{25} : +35.87^\circ (c=1.143, CH_3OH)$$

¹H-NMR $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$: 0.95 (6H, s), 1.23 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.91 (3H, s), 3.13 (1H, sep, J=6.8 Hz), 4.16 (1H, d, J=11.0 Hz), 4.51 (1H, d, J=11.0 Hz), 5.00 (br. s, OH), 6.67 (1H, s), 6.85 (1H, s)。

MS *m/z*: 344 ($C_{22}H_{32}O_2$, M^+ , 18), 284 ($M^+ - CH_3COOH$, 18), 271 ($M^+ - CH_3OC(=O)CH_3$, 100), 201 ($C_{18}H_{27}O$, 28), 189 ($C_{17}H_{25}O$, 44), 175 ($C_{16}H_{23}O$, 72)。

なお、本例で使用した無水酢酸の代わりに、無水プロピオン酸、無水酪酸を使用する外は全く同様に処理することにより、夫々化合物 8～9 が得られた。

化合物 10 の製造

140 mgの上記化合物 6にトリエチレングリコール 5 ml、無水ヒドラジン 2.4 ml及びヒドラジンニ塩酸塩 500 mgを加え、140℃で14時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後苛性カリ顆粒 2.6 gを加えて150℃で2時間、150～200℃で2時間、

た。

次いで、室温で30分間攪拌した後、前記化合物 6のヒドロキシ基をテトラヒドロピラニル基で保護した化合物 58 mgの無水テトラヒドロフラン溶液 1.5 mlを-25℃に加え、室温で4時間攪拌した後、反応液を飽和食塩水中に注ぎエーテルで抽出した。エーテル抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を、分取層クロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：アセトン＝98：2）に付し、化合物 50 mgを得た。この化合物を1 mlのエタノールに溶かし、ビリジニウム *p*-トルエンスルフォネート 3 mgを加え、55℃で3時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を分取層クロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：アセトン＝95：5）に付して得られた化合物 36 mgを酢酸エチルエステル 1.5 mlに溶かし、20 mgの10% Pd-Cを加え、室温で水素気流下13時間攪拌した。触媒を吸引除去した後、濾液を減圧下濃縮して得られた残渣を分取層クロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：ア

セトン = 9 : 1) に付し、37 mg の化合物 12 を得た。

本化合物の比旋光度、 $^1\text{H-NMR}$ 及びマススペクトルは次の通りであった。

$[\alpha]_D^{25} : +37.22^\circ$ ($c=1.780, \text{CH}_2\text{OH}$)

$^1\text{H-NMR}$ $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$: 0.80 (3H, t, $J=6.0$ Hz), 0.91 (3H, s), 0.99 (3H, s), 1.23 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.24 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 3.13 (1H, sep, $J=7.0$ Hz), 4.58 (br. s, OH), 6.54 (1H, s), 6.84 (1H, s).

MS m/z : 314 ($\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}, \text{H}^+$, 26), 271 ($\text{H}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$, 100), 201 ($\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}, 14$), 189 ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}, 24$), 175 ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}, 22$)

なお、本例で使用したエチルトリフェニルホスホニウムブロマイドの代わりに、メチルトリフェニルホスホニウムブロマイド、プロピルトリフェニルホスホニウムイオダイドを使用する外は全く同様に処理することにより、夫々化合物 11 及び 13 が得られた。

出願人 三菱化成工業株式会社

代理人 弁理士 長谷川 一

ほか 1 名

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.